

## EFEK PEMBERIAN SEDUHAN KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocererus Polyhizus*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL LDL TIKUS SPRAGUE DAWLEY DISLIPIDEMIA

Lusi Irmayanti, Marta Ardiaria \*)

Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Jln. Prof. H. Soedarto, SH., Semarang, Telp (024) 8453708, Email : gizifk@undip.ac.id

### ABSTRACT

**Background:** Cardiovascular disease was the leading causes of death in the world. One of the cardiovascular risk factor was dislipidemia, defined as the abnormality of lipid profile in the blood. Cholesterol level management could be treated with the consumption of functional food that have potential to reduce cholesterol level, for example, red dragon fruit peel. Red dragon fruit peel contained flavonoid, fiber, antioxidants, and phenol that had the potential to reduce cholesterol LDL level.

**Methods:** A true experimental with pre-post test with randomized control group design towards 30 Sprague Dawley dislipidemic rats were randomized into 5 groups. They were given high cholesterol diet, except negative control group for 7 days. Furthermore, negative and positive control group were given standard diet, while treatment groups were given standard diet and red dragon fruit peel infusion at dosage 200 mg, 400 mg, 800 mg for 14 days. Dry peel red dragon fruit was steeped with hot water (70-75°C) at 2-3 minutes. Cholesterol LDL level checked with CHOD-PAP methods and presipitant LDL. Data were analysed by Paired t-test, ANOVA and LSD test with 95%.

**Results:** There wasn't significant difference before and after the intervention in group K(-). However, there were significant difference before and after intervention in group K(+), P1 P2, and P3. 14 days treatment of the red dragon fruit's peel infusion reduce levels of LDL 15,36mg/dl (SD=4,20) 29,55mg/dl (SD=1,81), and 41,18mg/dl (SD=4,78). After the intervention there were difference in cholesterol LDL levels mean value levels between groups (p = 0.000).

**Conclusion:** The administrasion of red dragon fruit peel infusion for 14 days at dosages 800 mg/ml decreased cholesterol LDL level in dislipidemia rats.

**Keywords:** skin steeping the red dragon fruit, LDL, flavonoids, antioxidant activity

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian di dunia. Salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular adalah dislipidemia yaitu abnormalitas profil lipid dalam darah. Pengendalian kadar kolesterol dapat dilakukan dengan mengonsumsi pangan fungsional yang berpotensi menurunkan kadar kolesterol salah satunya adalah kulit buah naga merah. Kulit buah naga merah mengandung flavonoid, serat, antioksidan, dan fenol yang berpotensi menurunkan kadar kolesterol LDL darah.

**Metode:** Jenis penelitian ini adalah true experimental dengan pre- post test randomized control group design terhadap 30 ekor tikus Sprague dawley yang kemudian dibagi secara acak dalam 5 kelompok. Keempat kelompok diberi pakan tinggi kolesterol, kecuali kontrol negatif selama 7 hari. Selanjutnya kelompok kontrol negatif dan positif diberi pakan standar, sedangkan kelompok perlakuan diberi seduhan kulit buah naga dengan dosis 200 mg/ml, 400 mg/ml, dan 800 mg/ml selama 14 hari. Kulit buah naga kering diseduh dengan air hangat (70-75°C) selama 2-3 menit. Kadar kolesterol LDL diperiksa dengan metode CHOD-PAP dan presipitasi LDL. Data dianalisis dengan uji Paired t-test dan ANOVA serta uji Post- Hoc dengan LSD pada tingkat kepercayaan 95%.

**Hasil:** Tidak terdapat perbedaan bermakna sebelum dan setelah intervensi pada kelompok K(-). Namun terdapat perbedaan bermakna sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok K(+), P1, P2 dan P3. Pada kelompok K(+) terdapat peningkatan LDL secara bermakna, sedangkan pada kelompok perlakuan dengan pemberian seduhan kulit buah naga merah selama 14 hari dapat menurunkan kadar LDL (15,36±4,20), (29,55±1,81), dan (41,18±4,78). Setelah intervensi terdapat perbedaan rerata kadar LDL antar kelompok p=0,000.

**Kesimpulan:** Pemberian seduhan kulit buah naga merah selama 14 hari pada dosis 800 mg/ml paling efektif menurunkan kadar kolesterol LDL pada tikus dislipidemia.

**Kata kunci:** seduhan kulit buah naga merah, LDL, flavonoid, aktivitas antioksidan

### PENDAHULUAN

Dislipidemia adalah suatu keadaan ketidak normalan lemak dalam darah, yaitu ditandai dengan tingginya kolesterol, kolesterol low-density lipoproteins (LDL), trigliserid, dan rendahnya kolesterol high-density lipoproteins (HDL) yang menyebabkan hiperkolesterolemia. Meningkatnya

kadar kolesterol dan lipoprotein merupakan indikator penyebab utama dislipidemia.<sup>1</sup> Kolesterol adalah komponen semua membran sel di dalam tubuh. Kolesterol LDL berfungsi mengangkut kolesterol ke sel perifer di seluruh tubuh.

Berdasarkan *Chinnese National Nutrition and Health Survey* (CNHS) pada tahun 2002

prevalensi dislipidemia di China mencapai 18,4%. Dengan adanya pertumbuhan ekonomi dan perubahan gaya hidup prevalensi dislipidemia semakin meningkat.<sup>2</sup> Survei MONICA (*Monitoring Trends and Determinant in Cardiovascular Disease Survey*) yang dilakukan pada populasi usia 25-64 tahun di Jakarta pada tahun 1993 menunjukkan adanya peningkatan dislipidemia dari 13,4% menjadi 16,4%.<sup>3</sup> Hasil RISKESDAS 2013, pada penduduk usia  $\geq 15$  tahun diperoleh kadar HDL rendah sebesar 22,9%, sedangkan LDL dengan kategori garis batas tinggi 60,3% dan kategori tinggi sebesar 15,9%.<sup>4</sup>

Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskuler, salah satu penyakit penyebab kematian di seluruh dunia.<sup>5</sup> Pada tahun 2008, tercatat 17,3 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskuler yang mewakili 30% dari seluruh kematian global. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat mencapai 23,3 juta kematian di dunia pada tahun 2030.<sup>6</sup> Faktor risiko terjadinya dislipidemia antara lain genetik, usia, jenis kelamin, obesitas, asupan makan, aktivitas fisik, dan merokok.<sup>7</sup>

Profil lipid serum dapat diperbaiki dengan mengkonsumsi jenis obat seperti *bile acid sequestran*, statin, derivat asam fibrat, asam nikotinat ezetimibe, dan asam lemak omega-3.<sup>8</sup> Selain adanya penanganan melalui obat, ada cara lain yang dapat dilakukan yaitu dengan modifikasi diet untuk menurunkan kadar kolesterol darah.<sup>8</sup> Faktor gaya hidup berpengaruh terhadap kondisi dislipidemia.<sup>9</sup> Konsumsi makanan yang mengandung lemak jenuh dan kolesterol tinggi dapat menyebabkan gangguan kadar lipid dalam darah.<sup>10</sup> Secara umum diet yang dianjurkan adalah membatasi konsumsi makanan tinggi lemak yang berasal dari sumber hewani, makanan yang digoreng, dan makanan manis.

Diet memberikan efek yang lebih aman sehingga sangat dianjurkan. Selain membatasi konsumsi makanan yang berasal dari lemak sumber hewani, dianjurkan untuk konsumsi jenis bahan makanan yang memiliki kandungan antioksidan. Salah satu bahan atau makanan yang mengandung antioksidan yang tinggi yaitu buah naga merah.

Buah naga merah merupakan salah satu tanaman yang dibudidayakan dalam skala besar di Malaysia. Budidaya di Indonesia sudah mulai dikembangkan di beberapa daerah seperti Jawa Timur, Jawa Tengah, Riau dan Sumatera Barat.<sup>11</sup> Tidak hanya buahnya akan tetapi kulit buah naga memiliki banyak manfaat, sebuah penelitian menyimpulkan bahwa kandungan polifenol dan antioksidan dalam kulit buah naga merah lebih

tinggi dibandingkan dengan buahnya.<sup>12</sup> Kulit buah naga merah mengandung zat potensial yang sangat bermanfaat diantaranya yaitu, pektin (10,79%), pigmen betasianin (150,46 mg/100 g) dan 69,30% dari total serat makanan.<sup>13</sup>

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekstrak dari kulit buah naga merah memiliki aktivitas sitotoksik yang baik.<sup>14</sup> Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin mengkaji efektifitas pemberian seduhan kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) tikus *Sprague dawley* dislipidemia yang diberi pakan tinggi kolesterol dan asam lemak.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan rancangan *pre-post test design* dilaksanakan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi PAU Universitas Gajah Mada (UGM) Yogyakarta. Variabel bebas pada penelitian ini adalah seduhan kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) sedangkan variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar kolesterol LDL serum. Variabel terkontrol (*control variable*) adalah galur tikus, umur, jenis kelamin, pakan, kandang, dan sistem perkandangan hewan coba. Pelaksanaan penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan terbitnya *Ethical Clearance* No. 636/EC/FK-RSDK/2016. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Penelitian dilakukan dalam kurun waktu 1 bulan.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*. Pemilihan sampel berdasarkan kriteria jenis kelamin jantan, galur *Sprague dawley*, usia 12 minggu dengan berat 160-200 gram diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Penentuan jumlah sampel minimal menurut kriteria WHO adalah 5 tikus per kelompok. Pada penelitian ini terdapat 1 kelompok kontrol negatif, 1 kelompok kontrol positif, 3 kelompok perlakuan sehingga dibutuhkan 25 ekor tikus jantan *Sprague dawley*. Untuk mengantisipasi kemungkinan *drop out* sebesar 10% maka diberikan satu ekor tikus tambahan setiap kelompok. Jadi, pada penelitian ini digunakan 30 ekor tikus jantan *Sprague dawley*.

Seluruh sampel tikus sebanyak 30 ekor diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari, diberi pakan standard AD II *Comfeed* sebanyak 20

gram/ekor/hari *ad libitum*. Setelah itu sampel dibagi menjadi 5 kelompok dengan metode *simple random sampling* yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, perlakuan dengan dosis 200 mg/ml, kelompok perlakuan dosis 400 mg/ml, dan kelompok perlakuan dosis 800 mg/ml. Kelompok kontrol negatif yang diberikan pakan standar hingga akhir penelitian, kelompok kontrol positif dan perlakuan diberi pakan standar dan tinggi kolesterol selama 7 hari agar tikus dislipidemia. Sebelum memasuki tahap intervensi dilakukan pengambilan darah awal (*pre test*). Pada tahap intervensi kelompok kontrol negatif dan positif tetap diberikan pakan standar, sedangkan untuk kelompok perlakuan diberikan pakan standar dan seduhan kulit buah naga merah dosis 200 mg/ml, 400 mg/ml, dan 800 mg/ml pada kelompok perlakuan I, II, III selama 14 hari. Setelah 14 hari intervensi, maka seluruh tikus dipuasakan selama 8-12 jam kemudian diukur kadar LDL (*low density Lipoprotein*) sebagai data akhir. Sampel darah diambil  $\pm 1\%$  dari berat badan tikus melalui *ophthalmic venous plexus*. Berat badan tikus juga diukur sebelum dan sesudah perlakuan pada semua kelompok sebagai salah satu data penunjang.

Pakan tinggi kolesterol berupa telur puyuh mentah diblender sebanyak 10% dari pakan standar dan asam kolat 0,2% pakan tinggi kolesterol. Pemilihan pakan tinggi kolesterol dengan menggunakan telur puyuh dikarenakan kandungan kolesterol yang cukup tinggi sebanyak 3.640 mg/100 gram bahan makanan.<sup>14</sup> Pada penelitian tikus yang dibuat hiperkolesterolemia diberikan kolesterol dan asam kolat dapat meningkatkan kadar kolesterol sebesar 360%.<sup>15</sup>

Seduhan kulit buah naga merah berasal dari buah naga merah segar dicuci terlebih dahulu sampai bersih dari kotoran. Setelah buah dibersihkan, kulit buah naga merah dipisahkan dari daging buahnya dengan pisau. Setelah itu, kulit buah naga merah yang telah dipisahkan diiris tipis-tipis sebesar  $\pm 2$  mm. Irisan tipis kulit buah naga merah kemudian dikeringkan dengan menggunakan *cabinet drier* pada suhu 40°C hingga kering. Kemudian diseduh dengan air panas 70°-75°C. Penentuan dosis sediaan basah kulit buah naga merah memakai dosis penelitian sebelumnya yang menggunakan isi buah naga merah yaitu 400 g/kg BB pada manusia.<sup>16</sup> Kadar tersebut dikonversikan pada tikus dengan berat badan 200 gram menjadi  $0,018 \times 400 = 7,2$  g sehingga dosis yang diberikan adalah 7,2 g/200grbb tikus. Setelah itu sediaan basah akan dikeringkan sehingga menjadi sediaan kering yaitu 0,72 g/200grbb. Jumlah air yang digunakan untuk menyeduh sediaan kering dihitung

dengan persamaan matematis yaitu gelas yang digunakan pada manusia untuk minum teh setara 200 ml. Kemudian dikonversikan pada tikus yang memiliki berat 200 gram dengan menggunakan faktor konversi Laurent 0,018, sehingga  $200 \text{ ml} \times 0,018 = 3,6 \text{ ml}/200 \text{ grbb}$  tikus. Agar dosis lebih mudah dipahami maka digunakan dalam /ml, karena dalam penelitian ini menggunakan seduhan. Jadi dosis yang digunakan yaitu 200 mg/ml, 400 mg/ml, 800 mg/ml.

Pengambilan darah sampel darah sebelum perlakuan bertujuan untuk melihat kadar kolesterol LDL serum setelah pemberian pakan tinggi kolesterol selama 7 hari. Sedangkan pengukuran kadar LDL akhir didapatkan setelah intervensi selama 14 hari. Sebelum pengambilan darah, terlebih dahulu tikus dipuasakan selama 8-12 jam. Selanjutnya dilakukan anestesi menggunakan ketamin dengan dosis 60 mg/kgbb, kemudian darah diambil melalui *ophthalmic venous plexus* tikus *Sprague dawley* sebanyak 3 ml dan dimasukkan ke dalam tabung bersih. Kadar kolesterol LDL kemudian ditentukan secara enzimatik dengan metode CHOD-PAP dan *precipitant* LDL.

Prinsip kerja metode ini yaitu dengan mengendapkan seluruh fraksi VLDL dan LDL dalam serum dengan reagen pengendapan. Serum diambil 100  $\mu$  sebagai sampel dan reagen pengendap 1000  $\mu$ , diaduk lalu diinkubasi selama 5 menit. LDL yang terkandung dalam supernatan dipisahkan dengan sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan 100  $\mu$  supernatan yang bening. Setelah itu dicampur dengan cara memasukkan 1000  $\mu$  reagen kit total kolesterol. Inkubasi selama 10 menit pada suhu ruang 20-25°C. Kemudian baca pada alat spektrofotometer pada panjang gelombang 546 nm.<sup>15</sup>

Uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Besar perubahan kadar kolesterol LDL sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok menggunakan uji statistik *dependent t-test* karena data berdistribusi normal. Sedangkan Mengetahui efektifitas pemberian seduhan buah naga ditentukan dengan uji statistik parametrik ANOVA jika data berdistribusi karena data berdistribusi normal. Setelah adanya uji ANOVA kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* LSD tingkat kepercayaan yang digunakan adalah 95%.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian mengenai efek pemberian seduhan kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar kolesterol LDL (*Low*

Density Lipoprotein) tikus Sprague dawley dislipidemia belum pernah dilakukan, hanya sebatas pada pengujian kandungan.

#### Perbedaan Kandungan Fitokimia kulit buah naga

Kandungan zat fitokimia 100 gram kulit buah naga dalam bentuk kulit seduhan ditampilkan dalam tabel 1 sebagai berikut :

**Tabel 1. Kandungan zat fitokimia dalam 100 gram kulit buah naga**

Hasil Analisis	Kode Sampel	
	Seduhan Kulit Buah Naga	Kulit Buah Naga Kering
Flavonoid	11,38 mg	-
Total Fenol	11,49 mg	-
Aktivitas Antioksidan	9,5 g	-
Kadar Air	-	14, 37 ml

Analisis fitokimia dalam tabel 1 diperoleh dari Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada. Uji fitokimia dilakukan untuk membandingkan kandungan kulit buah naga dalam kondisi basah dan dalam bentuk seduhan. Pada penelitian sebelumnya didapatkan bawasanya dalam 100 gram kulit buah naga segar mengandung flavonoid sebesar 8,33 mg lebih rendah jika dibandingkan seduhan kulit. Kandungan total fenol lebih tinggi yaitu 39,7 mg, serta dalam 100 mg kulit buah naga mengandung kadar air sebesar 96%.<sup>17</sup>

#### Analisa Kadar Koesterol LDL Sebelum dan Sesudah Pemberian Seduhan Kulit Buah Naga Merah

Sebelum intervensi 30 ekor tikus mengalami masa aklimatisasi atau masa adaptasi dan keadaan dislipidemia. Setelah pengambilan darah awal, dilakukan intervensi berupa seduhan kulit buah naga merah dengan dosis yang berbeda selama 14 hari.

**Tabel 2. Hasil Analisis Kadar kolestol LDL**

Kelompok	N	Kadar LDL $\pm$ SD (mg/dL)		$\Delta$ (mg/dL $\pm$ SD)	$\Delta$ (mg/dL $\pm$ SD)	p
		Sebelum (mg/dL $\pm$ SD)	Sesudah (mg/dL $\pm$ SD)			
K(-)	6	24,36 $\pm$ 3,37 <sup>a</sup>	25,99 $\pm$ 2,33 <sup>a</sup>	1,63 $\pm$ 2,39 <sup>a</sup>	6,69%	<b>0,155<sup>b</sup></b>
K(+)	6	71,16 $\pm$ 2,75 <sup>a</sup>	73,56 $\pm$ 2,74 <sup>a</sup>	2,40 $\pm$ 0,50 <sup>a</sup>	3,37%	<b>0,000<sup>b*</sup></b>
P1	6	77,09 $\pm$ 1,58 <sup>a</sup>	61,73 $\pm$ 3,33 <sup>a</sup>	-15,36 $\pm$ 4,20 <sup>a</sup>	19,9%	<b>0,000<sup>b*</sup></b>
P2	6	76,83 $\pm$ 1,44 <sup>a</sup>	47,28 $\pm$ 1,96 <sup>a</sup>	-29,55 $\pm$ 1,81 <sup>a</sup>	38,5%	<b>0,000<sup>b*</sup></b>
P3	6	77,48 $\pm$ 2,57 <sup>a</sup>	33,40 $\pm$ 3,04 <sup>a</sup>	-41,18 $\pm$ 4,78 <sup>a</sup>	53,1%	<b>0,000<sup>b*</sup></b>
<b>p</b>		<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>		

<sup>a</sup>Uji ANOVA

<sup>b</sup>paired t test

\*berbeda bermakna (sifnifikan)

Uji *post hoc* LSD sebelum dan sesudah perlakuan: K(-) vs K(+); K(-) vs P1; K(-) vs P2; K(-) vs P3; K(+), P1, P2, dan P3. Hasil uji beda rerata kolesterol LDL antar kelompok menunjukkan terdapat perbedaan perubahan kadar kolesterol LDL antar kelompok perlakuan (p=0,000). Secara deskriptif penurunan kadar kolesterol LDL terjadi pada P1, P2, dan P3, hal ini menunjukkan bahwa pemberian intervensi seduhan kulit buah naga merah dapat menurunkan kadar kolesterol LDL serum sampel. Penurunan tertinggi sebesar 41,18 mg/dl terdapat pada

perlakuan 3 yang diberikan dengan seduhan kulit buah naga merah.

Berdasarkan uji Anova diatas, terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna antar kelompok sebelum perlakuan maupun setelah perlakuan (p=0,000). Perbedaan yang bermakna antar kelompok setelah diintervensi dapat diketahui dengan uji *Post Hoc* LSD yang menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara semua kelompok (p<0,05). Uji *Post Hoc* LSD setelah perlakuan menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara semua kelompok (p=0,000), baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol.

## PEMBAHASAN

### Kandungan zat gizi kulit buah naga merah

Analisis kandungan zat gizi pada kulit buah naga merah pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian yang dilakukan sebelumnya yaitu dalam kondisi segar untuk menganalisis beberapa zat gizi seperti aktivitas antioksidan, serat, flavonoid, total fenol, kadar air. Hasil analisis zat gizi pada tabel 1 per 100 g seduhan kulit buah naga menunjukkan kandungan total fenol pada seduhan kulit buah naga mencapai 11,49 mg, kandungan flavonoid sebesar 11,38mg, kandungan antioksidan 9,57g. Jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya dalam 100 gram buah naga segar mengandung fenol sebesar 39,7mg, kandungan flavonoid 8,33 mg, kadar air sebesar 96%. Dapat diketahui bahwa kandungan fenol lebih tinggi pada kulit buah naga segar, hal ini terjadi karena proses pengeringan.

Senyawa fenol memiliki sifat mudah teroksidasi dan sensitif terhadap perlakuan panas dengan adanya proses pengeringan mengakibatkan penurunan senyawa fenol dalam seduhan kulit buah naga merah. Suhu optimum pengeringan untuk mendapatkan kadar total fenol maksimum 60°C. Pengeringan lebih tinggi dari 60°C setelah 4 menit maka fenol akan rusak dan kadarnya cenderung menurun.<sup>18</sup>

Kandungan flavonoid seduhan lebih tinggi dari pada kandungan flavonoid buah naga segar. Flavonoid antosianin yang terdapat dalam kulit buah naga merupakan suatu flavonoid yang terikat dengan suatu gugus gula. Gugus gula yang terikat menyebabkan flavonoid menjadi lebih mudah larut dalam air. Adanya kandungan air yang masih tersisa dalam simplisia dapat meningkatkan kadar air pelarut pada saat maserasi sehingga flavonoid yang tersari menjadi lebih banyak. Tingginya kadar flavonoid menunjukkan bahwa pengeringan dengan oven, dapat mencegah terjadinya kerusakan senyawa fenolik karena pengeringan dengan oven hanya menggunakan suhu panas yang dihasilkan oleh pemanas serta tempat pengeringan yang lebih tertutup.<sup>19</sup>

Sebuah penelitian menyebutkan bahwa kandungan fenol maupun flavonoid dapat meningkat pada perlakuan dengan panas disebabkan karena terjadinya pemecahan matriks selular yang membantu total fenolik berikatan dengan pectin atau selulosa sehingga membuatnya lebih mudah terekstraksi.<sup>20</sup> Penelitian lain menyebutkan bahwa suhu perebusan dapat menginaktivasi polyphenoloksidase yang menyebabkan adanya akumulasi flavonoid di jaringan sehingga menyebabkan kemampuan ekstraksinya lebih besar.<sup>21</sup>

### Pemberian Pakan Tinggi Kolesterol

Pada penelitian ini untuk mencapai tikus dalam kondisi dislipidemia digunakan pakan tinggi kolesterol berupa pemberian telur puyuh 10% dari *ad libitum* dan asam kolat 0,2% pakan tinggi kolesterol. Pada penelitian tikus yang dibuat hiperkolesterolemia diberikan kolesterol dan asam kolat dapat meningkatkan kadar kolesterol sebesar 360%.<sup>22</sup> Kolesterol yang berasal dari telur puyuh diserap oleh usus halus kemudian bergabung dengan biosintesis kolesterol di hati dalam bentuk ester kolesterol. Ester kolesterol bersama dengan trigliserida yang juga disintesis di hati dari asam lemak bebas akan membentuk Very Low Density Lipoprotein (VLDL) yang kemudian menjadi Intermediate Density Lipoprotein (IDL) dan LDL dalam tubuh.<sup>23</sup>

Keadaan dislipidemia diketahui dengan cara membandingkan kadar kolesterol total tikus yang mendapat pakan tinggi kolesterol (kontrol positif, perlakuan pertama, perlakuan kedua, perlakuan ketiga) dengan kelompok negatif yang mendapat pakan standart. Fungsi kelompok kontrol negatif adalah sebagai gambaran kadar kolesterol tikus normal. Pada tikus kadar normal kolesterol total tikus adalah 10–54 mg/dL. Kadar normal LDL tikus adalah 17–22 mg/dL dan kadar normal HDL tikus adalah 77–84 mg/dL, sedangkan kadar normal trigliserida tikus adalah 26–145 mg/dL.<sup>24</sup>

Hasil pengukuran profil lipid darah tikus meliputi, kadar kolesterol total, kadar LDL, HDL dan kadar trigliserida. Hasil yang didapatkan bahwa kadar kolesterol, LDL mengalami peningkatan sesuai dengan indikator yang ditentukan untuk tikus dislipidemia, HDL mengalami penurunan sesuai dengan kriteria, namun kadar trigliserida belum terpenuhi sesuai dengan indikator. Hasil pengukuran trigliserida yang belum mengalami peningkatan disebabkan oleh pemberian pakan tinggi kolesterol yang hanya diberikan selama 7 hari. Kadar trigliserida darah sangat dipengaruhi kadar hormon dalam darah. Hormon-hormon yang mempengaruhi kadar trigliserida dalam darah antara lain hormon tiroid yang menginduksi peningkatan asam lemak bebas dalam darah, namun menurunkan kadar trigliserida darah.<sup>25</sup>

Menurut *European Atherosclerosis Society* (EAS) pada tahun 2013 membagi dislipidemia menjadi tiga klasifikasi yaitu hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, dan kombinasi antara keduanya.<sup>26</sup> Pada penelitian ini tikus sudah dapat dikatakan dislipidemia karena sudah mencapai hiperkolesterolemia meskipun belum mencapai hipertrigliseridemia. Jumlah dan jenis diet lemak berpengaruh pada kadar kolesterol dalam tubuh.<sup>27</sup>

Pengaruh lemak makanan pada penyakit jantung koroner berhubungan dengan pengaruh komponen asam lemak dan kolesterolnya terhadap kolesterol darah, terutama kolesterol LDL. Diet yang kaya akan asam lemak jenuh dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol darah 15% sampai 25%, sehingga terjadi peningkatan penimbunan lemak dalam hati, yang kemudian menyebabkan peningkatan jumlah asetil-KoA di dalam sel hati untuk menghasilkan kolesterol.<sup>28</sup>

Pada saat dilakukan diet tinggi kolesterol tidak semua kelebihan kolesterol dapat diekskresikan dari tubuh melalui hati yang merupakan jalur utama eliminasi kolesterol. Hal ini terjadi karena hati tidak sanggup menyingkirkan kolesterol dari lipoprotein LDL sehingga banyak kolesterol yang diendapkan dalam dinding arteri.<sup>29</sup>

Hasil analisa beda rerata menunjukkan terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL setelah pemberian pakan tinggi kolesterol. Kolesterol LDL paling tinggi didapatkan pada kelompok perlakuan 3 yaitu sebesar 41,18 mg/dl. Hal tersebut dikarenakan kelompok perlakuan ketiga memiliki perubahan berat badan yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok lain. Berat badan yang berlebih dapat menyebabkan peningkatan kolesterol dalam tubuh karena tingginya penyimpanan trigleserida dibawah kulit yang merupakan sumber utama pembentukan VLDL dan LDL di liver yang bersirkulasi dalam darah.

#### **Pengaruh seduhan kulit buah naga merah terhadap kadar Kolesterol LDL**

Hasil uji beda kadar LDL darah menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok penelitian ( $p < 0,0005$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian seduhan kulit buah naga merah dosis 200 mg/ml, 400 mg/ml, dan 800 mg/ml, selama 14 hari mampu menurunkan kadar kolesterol LDL. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna terhadap kadar kolesterol LDL pada tiap kelompok dengan dosis bertingkat. Secara deskriptif kadar kolesterol LDL darah setelah intervensi pada kelompok perlakuan mengalami penurunan masing-masing pada dosis 200 mg/ml, 400 mg/ml, dan 800 mg/ml sebesar 19,9%, 38,5%, dan 53,1%. Penurunan kadar LDL disebabkan oleh kandungan dalam seduhan kulit buah naga merah. Kulit buah naga merah mengandung senyawa aktif fenolik, flavonoid, betasianin, pektin, total serat makanan.<sup>30,31,32</sup>

Penurunan kadar LDL dengan intervensi seduhan kulit buah naga merah memberikan hasil signifikan. Kandungan total serat pada kulit buah naga merah sangat tinggi sebesar 69,3% dengan

kadar serat larut atau *soluble dietary fiber* (SDF) sebesar 14,82% dan kadar serat tidak terlarut atau *insoluble dietary fiber* (IDF) sebesar 56,50%. Ratio IDF : SDF pada kulit buah naga sebesar 3.8 : 1.0.<sup>16</sup> Pektin yang terdapat pada kulit merupakan serat larut air yang mempunyai kemampuan menahan air dan dapat membentuk cairan kental dalam saluran pencernaan, sehingga makanan akan dicerna lebih lama dalam lambung, kemudian serat akan menarik air dan memberi rasa kenyang lebih lama sehingga mencegah untuk mengkonsumsi makanan lebih banyak. Serat larut air dapat menjerat lemak di dalam usus halus, sehingga serat dapat menurunkan kolesterol dalam darah sampai 5% atau lebih.<sup>33</sup>

Serat mampu menurunkan kadar LDL dalam darah dengan beberapa mekanisme. Mekanisme pertama yaitu, serat mampu mengikat asam empedu sehingga tidak dapat diabsorpsi dan disirkulasikan kembali. Serat yang mengikat asam empedu kemudian masuk ke usus besar untuk digradasi dan diekskresikan. Kedua, serat mampu mengalihkan *pool* (timbunan) asam empedu dari asam kolat menjadi *chenodeoxycholic acid*. *Chenodeoxycholic acid* dapat menghambat HMG CoA reduktase yang merupakan enzim yang berperan dalam biosintesis kolesterol sehingga kadar kolesterol LDL darah berkurang. Ketiga, mikroorganisme pendegradasi serat dalam usus mampu menghasilkan propionat atau asam lemak rantai pendek lainnya yang dapat menghambat sintesis asam lemak dan/atau kolesterol sehingga kadar LDL dalam tubuh berkurang.<sup>34</sup>

Senyawa flavonoid yang terdapat pada kulit buah naga juga berperan dalam aktivitas penurunan kadar kolesterol LDL. Flavonoid diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol karena merupakan kofaktor enzim kolesterol esterase. Selain itu flavonoid dapat meningkatkan ekskresi getah empedu melalui poengaktifan enzim sitokrom P-450. Enzim sitokrom P-450 mengikat beberapa komponen dalam getah empedu sehingga mengurangi kolesterol di dalam darah.<sup>35</sup>

Mekanisme kerja senyawa aktivitas antioksidan yang terdapat dalam kulit buah naga merah dalam menurunkan kolesterol darah diduga bekerja dengan cara penghambatan terhadap HMG-CoA Reduktase. Penghambatan terhadap HMGCoA Reduktase menyebabkan penurunan sintesis kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL yang terdapat dalam membran sel hepar dan jaringan ekstrahepatik sehingga kadar kolesterol total turun, dengan penurunan kadar kolesterol maka LDL sebagai alat angkut lipid di dalam darah juga berkurang kadarnya. Selain itu adanya polifenol mempunyai aktivitas antioksidan yang

dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas.<sup>36</sup>

Antosianin menurunkan kolesterol dengan cara meningkatkan jumlah reseptor LDL, sehingga katabolisme kolesterol terjadi semakin banyak. Dengan demikian maka antosianin dapat menurunkan kadar kolesterol (LDL). Antosianin menunjukkan suatu afinitas yang tinggi terhadap salah satu ujung aktif dari HMG-CoA reduktase. Antosianin adalah senyawa polar dan membentuk ikatan van der Waals dengan salah satu ujung rantai HMG-CoA reduktase, yang mana merupakan hal umum yang ditemui ada diantara berbagai senyawa-senyawa penurun kolesterol *low density lipoprotein* dalam tubuh. Hal ini menyebabkan antosianin mampu menghambat mekanisme kerja HMG-CoA reduktase dari dalam membentuk mevalonat.<sup>36</sup>

LDL yang telah teroksidasi oleh radikal bebas akan jauh lebih jahat dibandingkan dengan LDL normal tanpa radikal bebas. LDL yang telah teroksidasi dapat mencari jalan sendiri melalui lapisan dalam dinding arteri sehingga dapat mendepositkan bebannya di bawah lapisan permukaan. Selain itu, radikal bebas juga dapat bereaksi dengan cara lain yaitu dengan mencederai endotelium dan sel-sel otot polos di dalam dinding pembuluh darah dengan cara mencegah sel pemakan (fagosit) melakukan tugasnya dengan benar. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon.<sup>37</sup>

Fenol atau polifenol mempengaruhi LDL secara langsung melalui interaksi dengan lipoprotein, dan menghambat retensi LDL, oksidasi LDL dan agregasi LDL. Polifenol juga dapat melindungi LDL secara tidak langsung dengan cara akumulasi di dinding sel arteri dan sebagai pelindung makrofag arterial melawan stres oksidatif.<sup>37</sup> Selain melalui cara di atas penurunan kadar LDL serum juga meningkatkan jumlah reseptor LDL dengan meningkatkan ekspresi gen dan meningkatkan daya ikat reseptor LDL sehingga jumlah LDL yang diambil oleh sel bertambah. LDL diambil secara utuh melalui endositosis. LDL dipecah di dalam lisosom, yang melibatkan hidrolisis apoprotein dan ester kolesterol yang diikuti oleh translokasi kolesterol ke dalam sel. Fenol juga dapat menurunkan sekresi apo B-100 yang dibutuhkan dapat sintesis LDL, VLDL dan IDL sehingga lipoprotein-lipoprotein tersebut berkurang.<sup>38</sup>

## KETERBATASAN PENELITIAN

Tidak dilakukan uji kandungan kulit buah naga merah dalam kondisi kering secara bersama dengan seduhan kulit buah naga merah sehingga nilai uji tidak dapat dibandingkan secara valid, karena uji kandungan antara kulit buah naga merah kering dan seduhan tidak dilakukan dengan metode yang sama, serta material dalam kondisi berbeda. Tidak adanya pengujian serat yang terkandung di dalam seduhan. Pada penelitian ini kadar trigliserida belum mengalami peningkatan melebihi batas normal.

## SIMPULAN

Pemberian seduhan kulit buah naga merah sebanyak 200 mg/ml, 400 mg/ml, dan 800 mg/ml tikus selama 14 hari dapat menurunkan kadar kolesterol LDL secara signifikan.

## SARAN

Pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan penelitian serupa dengan dosis dan jangka waktu yang lebih beragam. Pemberian pakan tinggi kolesterol diberikan lebih lama. Selain itu perlu adanya pengujian lengkap terhadap kandungan zat gizi yang terdapat pada seduhan kulit buah naga. Lebih baik dilakukan uji kulit buah naga merah segar dan kering agar dapat dibandingkan secara pasti, sehingga dosis dan kandungan dapat dibedakan secara pasti. Selain itu, perlu dilakukan inovasi sebagai bahan pangan fungsional bahkan dapat dijadikan suatu produk teh yang dikemas secara baik serta diuji terhadap manusia sebagai penerapan nyata.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih peneliti sampaikan kepada dosen pembimbing yang telah memberikan arahan dan memberikan bimbingan dengan sabar. Terimakasih kepada penguji yang telah memberikan masukan agar karya tulis ilmiah ini tersusun dengan baik. Selain itu juga kepada seluruh pihak yang telah berpartisipasi sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Phan BAP, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. [internet] 2014 [cited 2014 March 10]. Available from URL: HYPERLINK <http://www.dovepress.com/dyslipidemia-in-women-etiology-and-management-peer-reviewed-article-IJWH>
2. Lei Cai, Lei Zhang, Aiping Liu, Shuping Lie, and Peiyu Yang. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Dyslipidemia among Adults in

- Beijing, China. Journal of Atherosclerosis and Trombosis. 2010; 19: 159-168.
3. Hatma RD. Lipid Profiles Among Diverse Ethnic Groups in Indonesia. Acta Med Indones- Indones J Intern Med. 2011;43(1)
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar*.; 2013.
5. Myung Ha, Lee, Hyeon Chang Kim, Song Vogue Ahn, Nam Wook Hur, Dong Phil Choi, and Chang Gyu Park. Prevalence of Dyslipidemia among Korean Adults: Korea National Health and Nutrition Survey 1998-2005. Diabetes Metab J. 2012;36:43-55
6. World Health Organization (WHO) Media Centre. [homepage on internet]. Cardiovascular diseases (CVDs) [updated 2013 March; cited 2016 March 10] Available from: URL: [HYPERLINK who.int/mediacentre/factsheets/fs#1&/en/index.html](http://hyperlink.who.int/mediacentre/factsheets/fs#1&/en/index.html).
7. Zhao-Jun Y, Jie Liu, Jia-Pu Ge, Li Chen, Zhi-Gang Zhao, and Wen-Ying Yang. Prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population: the 2007–2008. National Diabetes and Metabolic Disorders Study China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. European Heart Journal. 2012; 33:213–220 doi:10.1093/eurheartj/ehr205
8. Adam JMF. Dislipidemia. In: Suodoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6<sup>th</sup> ed. Jakarta. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2006.p.1926-32.
9. S Jennifer, Lin, MD, MCR, Elizabeth, et all. Behavioral counseling to promote a healthy lifestyle in persons with cardiovascular risk factors: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2014;161:568-578.
10. Glingham G, Sydney HJ, Peter J, and H. Jones. Dietary Monounsaturated Fatty Acids Are Protective Against Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease Risk Factors. Lipids.2011; 46:209–228.
11. Mu'as, Irwan. Buah Naga ( *dragin fruit* ). Balai Penelitian Tanaman Buah Tropika. 2010.
12. A Faridah, Holinesti R, Syukri D. Betalains from Red Pitaya Peel (*Hylocereus polyrhizus*): Extraction , Spectrophotometric and HPLC-DAD Identification, Bioactivity and Toxicity Screening. Pakistan J Nutr. 2015;14(12):976–82.
13. Pribadi, Sindi Y, Sukatiningsih, and Puspita Sari. Formulasi tablet effervescent berbahan baku kulit buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) dan buah salam (*syzygium polyanthum* [wight.] walp). Berkala Ilmiah Pertanian. 2014;1(4): 86-89.
14. Arsiyanti C. Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kadar Asam Urat Tikus *Sprague dawley* Dislipidemia. [Skripsi]. Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang; 2012.
15. Oliveira T, Ricardo KFS, Almeida MR, Costa MR, Nagem TJ. Hypolipidemic Effect of Flavonoids and Cholestyramine in Rats. Lat Am J Pharm. 2007;26(3):407-410.
16. Hadi NA, Mohamad M, Rohim MAK dan Yusuf RM. Effect of Red Pitaya Fruit (*Hylocereus Polyhizus*) Consumption on Blood Glucose Level and Lipid Profile in Type Diabetic Subjects. Borneo Science. 2012;31:pp113-129
17. Jamilah B. Shu C, Kharidah M, Dzulkifly M. A, and Noranizan A. Physico-chemical characteristics of red pitaya (*Hylocereus polyrhizus*) Peel. International Food Research Journal. 2011;18: 279-286.
18. Fina. M, dkk. Potensi Daun Katuk Sebagai Sumber Zat Pewarna Alami dan Stabilitasnya Selama Pengerangan Bubuk Dengan Menggunakan Binder Maltodekstrin. 2010.
19. Anisa, Hidayah. Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Ekstrak Etanol Daun Ubi Ungu (*Ipomoea Batatas* L.) Dengan Pengerangan Oven Menggunakan Metode DPPH, FTC, dan TBA[Skripsi];Universitas Negri Surakarta;2014.
20. Mohammad Ghiath Naser Aldeen Rita Mansoor Malak AlJoubbeh , (2015),"Fluctuations of phenols and flavonoids in infusion of lemon verbena (*Lippia citriodora*) dried leaves during growth stages", Nutrition & Food Science, Vol. 45 Iss 5 pp. 766 – 773
21. Ioannou, Irina, Hafsa I, Hamdi S, Charbonnel C, Ghoul M. Review of the effects of food processing and formulation on flavonol and anthocyanin behaviour. Journal of Food Engineering. 2012;111:208–217.
22. Maharana L. Experimental. 2013. (diakses 17 Mar 2014). Tersedia pada: [ietd.ifliblibnet.ac.id](http://ietd.ifliblibnet.ac.id)
23. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced Nutrition and Human Metabolism. 5th ed. Belmont: Wadsworth; 2009. p. 115;74.
24. Dewi R. Pemberian Growth Hormone Memperbaiki Profil Lipid Dan Menurunkan Kadar MDA (Malondyaldehyde) Pada Tikus Jantan Yang Dislipidemia. 2011.
25. Guyton A. C., Hall J. E. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 9. Jakarta : EGC. P. 208 – 212, 219 – 223, 277 – 282, 285 – 287.
26. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the badandtheuncertain:acomparisonwithESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. European Heart Journal. 2014
27. Hooper, Lee,dkk. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. BMJ 2012;345:7666.
28. Fabbrini, Elia, Shelby Sullivan, and Klein Samuel. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic and Clinical Implications. Hepatology. 2010; 51(2): 679–689.



29. Guyton AC, Hall JE. Metabolisme Lipid. Dalam: *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. Jakarta: EGC; 2007.
30. R, Nurliyana, Syed Zahir, Mustapha Suleiman, K Aisyah, M.R. and, Kamarul Rahim, K. Antioxidant study of pulps and peels of dragon fruits: a comparative study. *International Food Research Journal*. 2010;17: 367-375.
31. Choo, Wee Sim, and Wee Khing Yong. Antioxidant properties of two species of *Hylocereus* fruits. *Pelagia Research Library*. 2011;2 (3): 418-425.
32. Luo H, Cai Y, Peng Z, Liu T, Yang S. Chemical composition and in vitro evaluation of the cytotoxic and antioxidant activities of supercritical carbon dioxide extracts of pitaya (dragon fruit) peel. *Chem Cent J*. 2014;8(1):1–7.
33. Santoso, Agus. Serat Pangan (Dietary Fiber) dan Manfaatnya Bagi Kesehatan. 2011;(75):35-40.
34. Merchant AT, et al. Interrelation of saturated fat, *trans* fat, alcohol intake, and subclinical atherosclerosis. 2008. *Am J Clin Nutr* ; 87:168-174
35. Oliveira T, Ricardo KFS, Almeida MR, Costa MR, Nagem TJ. Hypolipidemic Effect of Flavonoids and Cholestyramine in Rats. *Lat Am J Pharm*. 2007;26(3):407-410.
36. Valentina L. Pemberian Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Menurunkan Kadar F2 Isoprostan Pada Tikus Putih Jantan (Albino rat) Yang Di Beri Aktivitas Berlebih. 2011.
37. Valentina L. Pemberian Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Menurunkan Kadar F2 Isoprostan Pada Tikus Putih Jantan (*Albino rat*) yang di beri Aktivitas Berlebih. 2011.
38. Castan Olga, Mari'a-Isabel, Olha Khymenets, Kristiina Nyssönen, Valentini Konstantinidou, and et al. Joan Vila, and Montserrat Fito Protection of LDL from oxidation by olive oil polyphenols is associated with a downregulation of CD40-ligand expression and its downstream products in vivo in humans. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:1238–44.